1933
Lane Medical Library

Aus dem Pharmakolog. Institut der Universität Halle-Wittenberg.
Direktor: Prof. Dr. M. Kochmann.

Über den Synergismus von Novokain und Kaliumionen bei der Oberflächenanästhesie.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Vereinigten Friedrichs-Universität Halle-Wittenberg.

Vorgelegt von

WILHELM WIEWIOROWSKI

Zahnarzt

aus Fürstenwalde/Spree.

HALLE-SAALE
Buchdruckerei C. F. Rode & Sohn
1933.

Referent: Professor Dr. Kochmann
Korreferent: Geh.-Rat Professor Dr. Abderhalden
Dekan: Professor Dr. Wätjen

Durch die Arbeiten von Kochmann, seinen Mitarbeitern und Schülern ist gezeigt worden, daß Kaliumionen die Wirkung gewisser Lokalanästhetika, wie Novokain und Kokain, über das arithmetische Mittel hinaus verstärken können. Diese potenzierende Wirkung wurde einwandfrei am peripheren motorischen und sensiblen Nerven festgestellt. Bei der Oberflächenanästhesie lagen die Verhältnisse schwieriger, da, wie die Versuche von Gehse[3]) zeigen, sich mit den damaligen Methoden weder eine Wirkung des Kaliumsulfates allein, noch ein Synergismus bei der Kombination dieses Kaliumsalzes mit dem Novokain und Kokain nachweisen ließ. Im Gegensatz hierzu standen gewisse klinische Beobachtungen von Gebb[2]) in der Augenheilkunde, von C. Hirsch[6]) auf dem Gebiete der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde und anderen.

Aus diesem Grunde erschien es notwendig, mit einer verbesserten Methode die ganze Frage noch einmal experimentell zu behandeln. So hatte I. Nabe[10]) in unserem Institut am Kaninchenauge zeigen können, daß bei der Kombination von Novokain mit Kaliumionen ein Teil der Vollanästhesie von den Kaliumionen getragen wird; denn die Grenzkonzentrationen der Novokains, die gerade noch das Ausbleiben des Cornealreflexes hervorrufen, konnten durch Zugabe von gewissen Mengen von Kaliumsalz in einem allerdings nicht zu großen Umfange erniedrigt werden. Nabe[10]) konnte aber hierbei nicht feststellen, ob es sich hier um eine rein additive oder eine potenzierende Wirkung handelte. Deshalb veranlaßte mich Professor Kochmann, dieser Frage im Tierversuch nachzugehen.

Die Versuche wurden an der Hornhaut des Kaninchenauges angestellt. Zu diesem Zwecke wurden die Kaninchen in einen Kasten gesetzt, aus dem nur der Kopf heraussah. Die Wimpern und Fühlhaare wurden abgeschnitten, das zu prüfende Auge wurde vom Licht abgewendet und die Reizung von rückwärts ausgeführt, damit das Tier die Bewegungen des Untersuchers möglichst nicht sehen konnte. Alle diese Dinge sind für das Gelingen des Versuches von großer Wichtigkeit. Da mit den Kaliumionen nach den Untersuchungen von Nabe[10]), die wir durchaus bestätigen

können, eine Vollanästhesie nicht zu erreichen ist, so wurde zunächst noch einmal die optimal wirksame Konzentration sowohl des Kaliumsulfats wie des Kaliumchlorids festgestellt. Es mußte für diesen Zweck eine Reizmethode in Anwendung kommen, die eine Abstufung des Reizes gestattet. Eine solche Methode ist von Regnier[14]) angegeben worden. Sie ist von Nabe[10]) und früher schon von Weiß[15]) u. a. erprobt worden. Sie besteht darin, daß mittels eines Reizhaares von v. Frey 100 Reize in 25 Sek., also 4 Reize in 1 Sek. auf die Cornea appliziert werden. Die genaue Einhaltung der Schlagfrequenz wird durch den Taktschlag eines Metronoms gesichert. Ist nun bis zum 100. Schlag kein Reflex eingetreten, so ist damit, so wird angenommen, Vollanästhesie erreicht. Da nun die Salze $K_2 SO_4$ und K Cl nur eine Teilbetäubung hervorrufen, so läßt sich aus der zur Auslösung des Cornealreflexes erforderlichen Schlagfrequenz für die einzelnen Konzentrationen auf deren Wirksamkeit schließen und somit die wirksamste Lösung finden; denn es wird dabei angenommen, daß zwischen der erforderlichen Reizzahl und dem Betäubungsgrad ein proportionales Verhältnis besteht (vergl. auch die Berechnungsformel am Schluß dieser Arbeit). Auf dieselbe Art muß sich auch bei der Kombination von Kalisalzen mit gleichwirksamen Lösungen der Lokalanästhetika unterscheiden lassen, ob additive oder potenzierende Wirkung vorliegt.

Die Einträufelung der anästhetischen Lösung wurde so vorgenommen, daß mittels einer Seidel'schen Pipette 10 Tropfen 10 Minuten lang — zu Beginn jeder Minute 1 Tropfen — in den Bindehautsack des Versuchstieres eingeführt und dann mit dem Lid über die Cornea verteilt wurden. Die Reizung begann nach dem 4. Tropfen und wurde über den Höchstpunkt der Teilbetäubung hinaus bis zum Abfall auf die normale Erregbarkeit zurück fortgesetzt. Bei den Angaben in den später angeführten Tabellen handelt es sich stets um den durchschnittlich erreichten Höchstpunkt der in den Versuchen gefundenen Erregbarkeitsherabsetzung. Auf diesem Höchstpunkt verweilte die Wirkung in allen Fällen nur kurze Zeit.

Mit Hilfe dieser Methode wurde nun die 0,75% Kaliumsulfatlösung und die 0,58% Kaliumchloridlösung als die am stärksten wirksame erkannt. (Siehe Tabelle I.). Es handelt sich

bei unseren tabellarisch angeführten Ergebnissen natürlich um Durchschnittsberechnungen mehrfach durchgeführter Versuche.

Tabelle I a.

Kaliumsulfat

Konzentration	Erregbarkeitsherabsetzung von 100 % auf:
1,0 %	90 % (von 13 auf 22 Reize)
0,75 %	73 % (von 11 auf 35 Reize)
0,5 %	75 % (von 11 auf 33 Reize)
0,25 %	88 % (von 10 auf 21 Reize)
0,15 %	92 % (von 10 auf 17 Reize)

Tabelle I b.

Kaliumchlorid

Konzentration	Erregbarkeitsherabsetzung von 100 % auf:
1,15 %	100 % (blieb auf 7 Reizen)
0,77 %	96 % (von 9 auf 13 Reize)
0,58 %	94 % (von 7 auf 13 Reize)
0,46 %	96 % (von 6 auf 10 Reize)
0,29 %	100 % (blieb auf 15 Reizen)
0,19 %	100 % (blieb auf 11 Reizen)

Die hier gezeigten Resultate unterstreichen deutlich das Ergebnis der Arbeiten von I. Nabe[10]), sodaß sich eine weitere Stellungnahme hierzu erübrigt.

Es war nun notwendig, die Lösung des Novokains ausfindig zu machen, welche den gleichen Wirkungsgrad besitzt wie die 0,75 % Kaliumsulfatlösung und die 0,58 % Kaliumchloridlösung; denn nur so war es leicht festzustellen, ob bei der Kombination eine additive oder potenzierende Wirkung zustande kommt. Die folgende Tabelle II zeigt die gefundenen Ergebnisse:

Tabelle II.

Novokain

Konzentration	Erregbarkeitsherabsetzung	Bemerkung
1,0 %	0 % (von 9 auf 100 Reize)	Totalanästhesie
0,5 %	0 % (von 9 auf 100 Reize)	völlige Anästhesie nur für Reizhaar, dagegen nicht für Wattebausch (Nabe).
0,25 %	0 % (von 13 auf 100 Reize)	
0,1 %	74 % (von 9 auf 33 Reize)	entspricht der 0,75 % K_2SO_4 Lösung
0,05 %	90 % (von 14 auf 22 Reize)	entspricht der 0,58 % K Cl Lösung

Die 0,1% und die 0,05% Novokainlösung wurden nun mit der entsprechenden Kaliumsalzlösung gleicher Wirkung kombiniert und ihr lokalanästhetischer Einfluß beobachtet.

Zur bildlichen Darstellung des Versuchsergebnisses bedienten wir uns des Loewe-Muischnek'schen[7]) Schemas. Dieses besteht aus einem zweiachsigen Koordinatensystem, in dem auf den Endpunkten der Abscisse und Ordinate die Gaben bezw. Konzentrationen der Kaliumsalze und des Novokains abgetragen sind, die die Erregbarkeit der Cornea um das gleiche Maß vermindern. Alle Punkte der Verbindungslinie bezeichnen diejenigen Konzentrationen von Novokain und Kaliumsalz, die bei einer rein additiven Wirkung beider Partner die Erregbarkeit der Hornhaut bei der Kaliumsulfat-Novokainkombination um 26% (von 100% auf 74%) und bei der Kaliumchlorid-Novokainkombination um 8% (von 100% auf 92%) im Mittel herabsetzen würden. Wenn diese Kombinationslösungen aber in Wirklichkeit über das additive Mittel hinauswirken und schon geringere Konzentrationen eine Erregbarkeitsherabsetzung von 26% bezw. 8% im Mittel bewirken (vergl. das später angewandte Verdünnungssystem), so muß es sich hierbei nicht um additiven, sondern potenzierenden Synergismus handeln und diese neuen Konzentrationen müssen durch Punkte in dem Schema bezeichnet werden, die unterhalb der additiven Linie liegen. Durch Verbindung dieser Punkte, die Konzentrationen gleicher Wirkung darstellen, entsteht dann eine Kurve, die man nach dem Loewe-Muischnek'schen[7]) Sprachgebrauch als Isobole bezeichnet.

Die Kombination der beiden Kaliumsalzlösungen mit dem Novokain wurde in unseren Versuchen in je 4 verschiedenen Mischungsverhältnissen vorgenommen, die in den beiden Kurvenzeichnungen durch je 4 Mischstrahlen wiedergegeben werden (siehe auch die Lösungstabelle). Es zeigte sich in den Versuchen, daß erstens die Wirkung der kombinierten Substanzen fast in allen Zusammensetzungsverhältnissen über das additive Mittel hinausging, dann aber auch, daß die Wirkung auf den einzelnen Mischstrahlen d. h. in den verschiedenen Mischungsverhältnissen verschieden war.

Zu diesem Zweck wurden die Lösungen eines jeden Mischstrahles mit 0,9%-Na Cl-Lösung so oft verdünnt (wie die Lösungs-

tabelle es angibt), bis sich eine Lösung ergab, mit der das auf der additiven Linie liegende Mittel in den Versuchen wieder erreicht bezw. überschritten wurde (für die K_2SO_4-Novokainkombination 74 %, für die KCl-Novokainkombination 92 % im Mittel). Die Mischstrahlen sind in den beiden gezeichneten Diagrammen in je 4 Teile geteilt. Jedem dieser Abschnitte entspricht eine Verdünnung (Tabelle III a und III b). Aus der Zahl der auf jedem Mischstrahl vorgenommenen Verdünnungen konnte auf jedem Mischstrahl ein Punkt ungefähr bestimmt werden, aus dessen Lage sich im Schema, natürlich nur in großzügiger Weise, die Ersparnis an Anästhetikum ablesen läßt, die beim Hervorrufen derselben Wirkung zustatten kam, wie sie von der unverdünnten Lösung desselben Mischstrahles auf der additiven Linie theoretisch verursacht wurde. Umgekehrt konnte daraus der hinsichtlich der Potenzierung günstigste Mischstrahl der Ursprungslösung erkannt werden. Der Verlauf der Isobole, die nach den oben gemachten Angaben gezeichnet wurde, gab im übrigen ein eindrucksvolles Bild von der Wirkung der Stoffe in allen Zusammensetzungsverhältnissen. Es zeigte sich, daß die gefundene Potenzierung für beide Kombinationen ihren höchsten Wert auf dem Mischstrahl IV erreichte und dann über die Mischstrahlen III und II etwa gleichmäßig abfiel. Die beiden Kurven besagen also, daß sich gerade durch geringen Kaliumsalzzusatz im Verhältnis zum Novokain die höchste potenzierende Wirkung erzielen läßt.

Was nun die Betäubungsdauer betrifft, so konnte nur bei der Kombination Kaliumchlorid-Novokain mit Sicherheit eine Verlängerung festgestellt werden. Das Ergebnis der Kaliumsulfat-

Lösungstabelle:

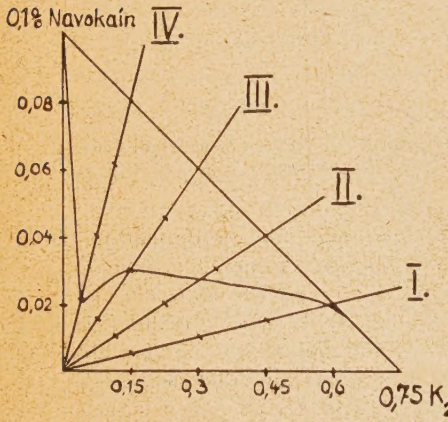
Unverdünnte Lösung	1. Verdünnung	
Mischstrahl I: 4 Teile 0,75 % K_2SO_4 1 „ 0,1 % Novokain	Ia = 3 Teile Lösung I 1 „ 0,9 % NaCl Lösung	
Mischstrahl II: 3 Teile 0,75 % K_2SO_4 2 „ 0,1 % Novokain	IIa = 3 Teile Lösung II 1 „ 0,9 % NaCl Lösung	IIb
Mischstrahl III: 2 Teile 0,75 % K_2SO_4 3 „ 0,1 % Novokain	IIIa = 3 Teile Lösung III 1 „ 0,9 % NaCl Lösung	IIIb
Mischstrahl IV: 1 Teil 0,75 % K_2SO_4 4 „ 0,1 % Novokain	IVa = 3 Teile Lösung IV 1 „ 0,9 % NaCl Lösung	IVb

In gleicher Weise lassen sich hier unter Berücksichtigung der entsprechenden Konzentrationen, auch die Lösungsverhältnisse der Kaliumchlorid-Novokainkombination ersehen (0,58 % Kaliumchlorid- und 0,05 % Novokainlösung).

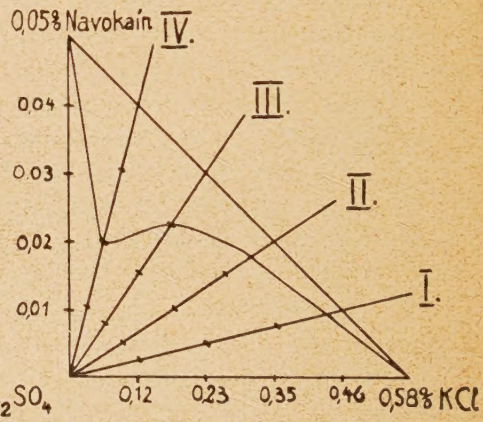
Novokainkombination war in dieser Hinsicht sehr unsicher. Wir möchten daher auf diese Dinge keinen so großen Wert legen, immerhin aber die Verlängerung der Anästhesiedauer als wahrscheinlich ansehen.

Nach den obigen Bemerkungen werden die beifolgenden Kurven ohne weiteres verständlich sein. Man sieht, daß sowohl die Kombination Kaliumsulfat-Novokain wie Kaliumchlorid-Novokain eine Wirkung ausüben, die man als potenzierende Wirkung bezeichnen muß. Im einzelnen mögen die Versuche auch tabellarisch wiedergegeben werden.

Tabelle III a. **Tabelle III b.**



Kombination Kaliumsulfat-Novokain



Kombination Kaliumchlorid-Novokain

Tabelle IV a (vergl. Kurve III a)

Kombination 0,75% Kaliumsulfat — 0,1% Novokain

(Erregbarkeitsherabsetzung bei Annahme additiver Wirkung im Mittel von 100% auf 74%).

Im Tierversuch Erregbarkeitsherabsetzung gefunden:

	Unverdünnte Lösung	1. Verdünnung
Mischstrahl I:	von 100% herab auf 78% (von 9 auf 29 Reize)	I a: herab auf 82% (von 5 auf 22 Reize)
Mischstrahl II:	von 100% herab auf 62% (von 6 auf 42 Reize)	II a: herab auf 63% (von 7 auf 41 Reize)
Mischstrahl III:	von 100% herab auf 61% (von 7 auf 43 Reize)	III a: herab auf 63% (von 7 auf 41 Reize)
Mischstrahl IV:	von 100% herab auf 27% (von 9 auf 75 Reize)	

Tabelle IVb (vergl. Kurve IIIb)

Kombination 0,58% Kaliumchlorid — 0,05% Novokain.

(Erregbarkeitsherabsetzung bei Annahme additiver Wirkung im Mittel von 100% auf 92%).

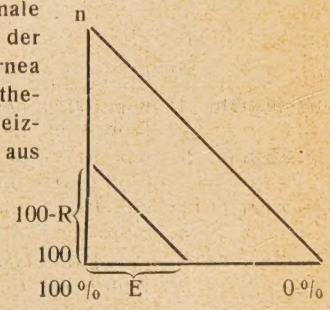
Im Tierversuch Erregbarkeitsherabsetzung gefunden:

Unverdünnte Lösung	1. Verdünnung	2. Verdünnung
Mischstrahl I: von 100% herab auf 89% (von 8 auf 18 Reize)	I a: herab auf 99% (von 5 auf 6 Reize)	
Mischstrahl II: von 100% herab auf 83% (von 14 auf 29 Reize)	II a: herab auf 98% (von 5 auf 7 Reize)	
Mischstrahl III: von 100% herab auf 77% (von 10 auf 31 Reize)	III a: herab auf 95% (von 9 auf 14 Reize)	
Mischstrahl IV: von 100% herab auf 64% (von 13 auf 44 Reize)	IV a: herab auf 83% (von 11 auf 26 Reize)	IV b: herab auf 94% (von 7 auf 13 Reize)

Für das Verständnis dieser Tabellen ist noch eine Erörterung über die Berechnung der Erregbarkeitsverminderung in Prozenten notwendig. Wie schon oben gesagt, steht die Anzahl der Reize, die notwendig ist, um den Cornealreflex auszulösen, in einem umgekehrten Verhältnis zur Erregbarkeit. Man muß allerdings die Anzahl der Reize, die bei der normalen Cornea den Reflex auslöst — sie schwankte zwischen der Schlagzahl 5 bis 23 —, mit berücksichtigen. Dies ist in der folgenden Formel, nach der alle Versuche berechnet wurden, zum Ausdruck gebracht:

$$E = \frac{100}{(100-n)} \cdot (100-R)$$

Hierbei gibt E = die gesuchte pronzentuale Erregbarkeit an, die noch zur Zeit der höchsten Wirksamkeit des Anästhetikums (Teilbetäubung) auf der Cornea vorhanden ist, n = die normale Erregbarkeit d. h. die Schlagfrequenz, nach der der Reflex bei Reizung der normalen Cornea eintritt, und R = die bei Wirkung der anästhetischen Lösung gefundene höchstmögliche Reizzahl. Der Aufbau der Formel erklärt sich aus der nebenstehenden Figur:



$$E : 100 = (100-R) : (100-n)$$

$$E = \frac{100}{(100-n)} \cdot (100-R)$$

Es hat sich also in unseren Versuchen ergeben, daß hinsichtlich der Kombination von Kalisalzen mit dem Novokain bei der Oberflächenanästhesie dieselbe Erscheinung auftritt wie bei den anderen Applikationsmöglichkeiten der Lokalanästhesie, der Leitungs- und der Quaddelanästhesie, nämlich ein potenzierender Synergismus. Allerdings ist damit noch nicht die Frage gelöst, ob der Zusatz von Kaliumsalzen zu den lokalen Anästheticis auch klinisch brauchbar und empfehlenswert ist. Die früheren Veröffentlichungen der Kliniker Gebb u. a. scheinen dafür zu sprechen. Es ist natürlich Aufgabe der Praxis, für den Menschen passende Kombinationen auszuwählen.

Zusammenfassung:

1. Kaliumionen sind imstande, eine Teilanästhesie auf der Cornea des Kaninchens hervorzurufen. Kaliumsulfat wirkt dabei stärker als Kaliumchlorid, obwohl der prozentuale Kaliumgehalt beider Salze ungefähr gleich ist. (Bestätigung der Versuche von I. Nabe[10]).
2. Die stärkste Wirkung verursachen die mittleren Konzentrationen. Es sind dies für das Kaliumsulfat eine 0,75% Lösung, für das Kaliumchlorid eine 0,58% Lösung.
3. Die Novokainlösungen, die die gleiche Wirkung haben wie diese beiden Kaliumsalzlösungen, enthalten 0,1% und 0,05% des Anästhetikums.
4. Durch die Kombination der Salze K_2SO_4 und KCl mit dem Novokain in den angegebenen Konzentrationen wird eine erhebliche Potenzierung der einfachen Novokainwirkung hervorgerufen.
5. Diese Potenzierung ließ sich durch Zuhilfenahme der Loewe-Muischnek'schen Kombinationstechnik für beide Kombinationen als Wirkungsisobole aufzeichnen (Tabelle IIIa und IIIb). Die Diagramme zeigen, daß sich die größte Wirkung in beiden Fällen gerade durch geringen Zusatz von Kaliumsalz erzielen ließ.

Herrn Professor Dr. Kochmann für die freundliche Ueberlassung des Themas und die dauernde Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit auch an dieser Stelle herzlich zu danken, ist dem Verfasser eine angenehme Pflicht.

Literaturverzeichnis.

1. Best F., M. m. W. 1913, S. 2921.
2. Gebb H., M. m. W. 1914, S. 477.
3. Gehse U., D. m. W. Bd. 50, S. 200, (1924).
4. Gries H., Inaugural-Dissertation Halle 1932. Ueber die Kombination von Novokain und Kaliumsulfat.
5. Hilmer W., Inaugural-Dissertation Halle 1931. Ueber die Kombination von Novokain und Kaliumphosphat.
6. Hirsch C., D. n. W. Bd. 47, S. 239 (1921).
7. Loewe S. und Muischnek H., Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 114, S. 313, 1926.
8. Massart, Archives de Biol., Bd. 9, S. 335, 1889 zitiert nach H. J. Hamburger in „Osmotischer Druck in den medizinischen Wissenschaften".
9. Maul E., Inaugural-Dissertation Halle 1932. Uber die Wirkung von Mischungen des Novokain mit Kaliumsulfat und Kaliumchlorid am sensiblen Nerven.
10. Nabe I., Inaugural-Dissertation Halle 1932. Ueber die lokalanästhetische Wirkung von Kaliumionen und den Synergismus des Novokains und Kokains mit Kaliumsalzen bei der Oberflächenanästhesie.
11. Pohle K. und Spiekermann W., Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 162, S. 685, 1931.
12. Pohle K. und Vogel F., Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 162, S. 716, 1931.
13. Pohle K. und Dittrich P., Arch, f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 162, S. 716, 1931.
14. Regnier J., Comptes rend. Acad. sci. Paris, Bd. 177, S. 558, 1923.
15. Weiß A., Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 167, S. 177, 1932.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich, Karl Arthur Teodor Wilhelm Wiewiorowski, als Sohn des Provinzial-Feuerlösch-Direktors Arthur Wiewiorowski und seiner Ehefrau Karola geb. Büttner, am 28. September 1908 in Posen (Stadt). Ich besuchte zunächst in Posen und zwischendurch auch einmal in Fürstenwalde-Spree die Mittelschule und ging dann auf das humanistische Königliche Auguste-Viktoria-Gymnasium zu Posen über, wo ich zunächst auch unter polnischem Regiment blieb, siedelte dann aber auf das Friedrich-Wilhelm-Gymnasium am selben Orte über, das während meines Aufenthaltes auf dieser Schule von den Polen zum Deutschen Gymnasium umgewandelt wurde. Im Jahre 1921 bezog ich nach der Option und Uebersiedlung meines Vaters in das Deutsche Reich das humanistische Städtische Gymnasium zu Fürstenwalde-Spree, wo ich am 20. März 1929 die Reifeprüfung ablegte. Sodann studierte ich 8 Semester Zahnheilkunde. Nach 3 vorklinischen Semestern bestand ich am 12. August 1930 zu Marburg-Lahn die zahnärztliche Vorprüfung. Nach weiteren 4 Semestern erhielt ich nach bestandener Staatsprüfung in Halle-Saale am 16. Dezember 1932 die Approbation als Zahnarzt. Im letzten Semester beschäftigte ich mich vor allen Dingen mit den Versuchen und Ausarbeitungen für meine Dissertation.